

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

Facultad de Ciencias Médicas

UNAN-Managua



Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna.

TITULO:

Insuficiencia suprarrenal en pacientes ingresados con infección grave al servicio de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

Autor: Dra. Raquel Elizabeth Sánchez Murillo.
Médico y Cirujano

Tutor científico: Dr. Manuel Hernández Pacheco.
Especialista en Medicina Interna y Cuidados Intensivos
Medico de base Hospital Alemán Nicaragüense

Tutor metodológico: Dra. Margarita de Fátima Pérez.
Epidemióloga, Máster en Salud Pública.

Managua, Marzo del 2015

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
➤ Resumen	3
➤ Dedicatoria	4
➤ Agradecimiento	5
➤ Contenido	
I. Introducción	6
II. Antecedentes	7
III. Justificación	10
IV. Planteamiento del problema	11
V. Objetivos	12
VI. Marco teórico	13
VII. Diseño metodológico	30
VIII. Resultados	36
IX. Discusión	38
X. Conclusiones	42
XI. Recomendaciones	43
XII. Bibliografía	44
XIII. Anexos	47

RESUMEN

Objetivo: Determinar la correspondencia entre los niveles del cortisol sérico y la evolución de los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo comprendido de Octubre 2014 a Enero 2015.

Material y Método: Se hizo un estudio transversal y descriptivo en 20 pacientes, se midió cortisol sérico basal, dividiéndose a los pacientes en tres grupos: sin insuficiencia suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal relativa y con insuficiencia suprarrenal absoluta. Todos fueron evaluados con el Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA).

Resultados: Del total de los pacientes estudiados 8 presentaron sepsis grave, y 12 shock séptico; se encontró una mayor prevalencia del sexo femenino (55 %) que del sexo masculino (45 %), habiendo mayor prevalencia del grupo mayor de 71 años de edad (30%) con respecto a los otros grupos de edad, el 55% correspondieron al área urbana y un 45% fueron de origen rural. Con respecto al nivel de escolaridad el 50% tenía estudios primarios. Dentro de las comorbilidades presentes en los pacientes estudiados en el 85% predominó la diabetes mellitus tipo 2 en un 22%, la hipertensión arterial 20%, e insuficiencia renal crónica 17%.

La puntuación SOFA fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes. En los pacientes con shock séptico obtuvieron la puntuación máxima más de 9 a 14 puntos (30%), en comparación con los que presentaron sepsis grave la puntuación SOFA fue menor a 3 puntos (25%) y de 4 a 8 puntos (15%).

La frecuencia de la insuficiencia suprarrenal relativa fue del 40% y de insuficiencia suprarrenal absoluta fue del 35%.

La tasa de letalidad de los pacientes estudiados fue del 35%, el 71% fue por shock séptico y el 29% por sepsis grave. De los pacientes que fallecieron 57% presentó insuficiencia suprarrenal absoluta y 29% insuficiencia suprarrenal relativa.

Las principales infecciones en los pacientes que fallecieron fue en primer lugar la neumonía en un 57%, 29% pielonefritis y 14% infecciones de tejidos blandos.

Conclusión. El índice SOFA evidenció una relación entre la mortalidad y el número de insuficiencia de órganos en el momento del diagnóstico de sepsis grave y shock séptico.

En más de la mitad de los pacientes fallecidos la causa fue el shock séptico, debido a neumonía, pielonefritis e infección de tejidos blandos.

Se halló un porcentaje importante de casos de insuficiencia suprarrenal relativa y absoluta en los pacientes con sepsis grave y shock séptico.

DEDICATORIA

A Dios

Por guiar mis pasos y darme fuerza en cada etapa de mi vida.

A mi familia

Por su ayuda incondicional en todo momento.

A los pacientes

Que son la fuente para el aprendizaje continuo.

... sin todos ellos no hubiese sido posible el presente estudio.

AGRADECIMIENTO

A mi tutor y Asesor, por el apoyo incondicional en el estudio:

Dr. Manuel Hernández Pacheco.

Especialista en Medicina Interna y Cuidados Intensivos

Medico de base Hospital Alemán Nicaragüense

Dra. Margarita de Fátima Pérez.

Epidemióloga, Máster en Salud Pública.

Directora del departamento de medicina preventiva UNAN-MANAGUA

Y a todos mis docentes que me han ayudado a llegar a este punto de mi preparación académica, guiándome y formándome.

I. INTRODUCCION

Pese al avance tecnológico y al desarrollo de estratificaciones tanto diagnósticas como terapéuticas, no se ha logrado mejoría o modificación significativa en las tasas de mortalidad en los pacientes con shock séptico.

En las estadísticas estadounidenses cada año entre 30.000 a 100.000 pacientes mueren a causa de sepsis, representando las muertes por sepsis severa y shock séptico aproximadamente un 30 a 40%.

Al parecer este alto número de pacientes que evolucionan de sepsis severa a shock séptico está relacionado con cambios en las características de las poblaciones destacando principalmente: El aumento de la población senescente, uso de terapias inmunosupresoras, trasplante de órganos, microorganismos resistentes, procedimientos diagnósticos/terapéuticos invasivos.

Existe hasta la fecha novedades en lo que se respecta a la terapéutica de estos pacientes y que han logrado mejorar la tasa de mortalidad: Estrategias ventilatorias protectivas, resurgimiento de la terapias corticoesteroidal a dosis fisiológicas, proteína c recombinante humana y el control glusemico con insulina endovenosa.

A pesar de los espectaculares avances en la tecnología de soporte vital, el manejo de pacientes con sepsis severa continua siendo muy costoso debido a su elevada morbi-mortalidad.

También es cierto, que sólo desde hace pocos años ha comenzado a publicarse grandes trabajos, metodológicamente bien diseñados, relacionados con distintas estrategias en el manejo de la sepsis y que han demostrado un impacto positivo sobre la mortalidad.

II. ANTECEDENTES

En los años setenta se tuvo esperanza en que la utilización del efecto antiinflamatorio de los corticoides pudiera otorgar un cambio a los resultados obtenidos en sepsis y shock séptico. Shumer (1976), selecciono a 122 pacientes para la administración de esteroides: metilprednisolona, dexametasona o placebo en dosis única al inicio del cuadro clínico, con esta intervención terapéutica logro la disminución de la mortalidad en estos pacientes a los 28 días.¹⁴

Algunos trabajos han evaluado los efectos de la hidrocortisona sobre la evolución hemodinámica del shock séptico en dosis de estrés. Bollaert y colaboradores 1998¹⁵, incluyeron en forma prospectiva, randomizada y doble ciego a 42 pacientes con shock séptico que tenían dependencia de las catecolaminas, al menos durante 48 horas y se excluyeron a los pacientes con insuficiencia suprarrenal absoluta. (cortisol < 18 µg/dL, luego de una prueba con ACTH). Los pacientes fueron randomizados para recibir 300 mg de hidrocortisona o placebo durante 5 días. Este trabajo demostró que el grupo tratado con esteroides tuvo una mayor frecuencia de resolución del shock (68 vs 21%, p= 0.007) requiriendo menor uso de catecolaminas.

Briegel y colaboradores 1999¹⁴ realizaron también un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, que incluyó a 40 pacientes con shock séptico, con estado circulatorio hiperdinámico (índice cardíaco > 4 L/min/m²). Se excluyeron a los individuos que requirieron drogas vasoactivas por más de 72 horas. Los pacientes fueron seleccionados para recibir hidrocortisona o placebo. En los primeros cinco días de tratamiento, el grupo hidrocortisona presentó mayor tensión arterial media y resistencia vascular sistémica y menor índice cardíaco y disponibilidad de oxígeno. El shock revirtió en 18 de los 20 pacientes que recibieron hidrocortisona y en 16 del grupo placebo. El tiempo de discontinuación de las drogas vasoactivas fue menor en los que recibieron hidrocortisona (mediana: 2 días, 1^{er} y 3^{er} cuartil, 1 y 6 días respectivamente) con respecto al grupo placebo (mediana: 7 días, 1^{er} y 3^{er} cuartil, 3 y 19 días respectivamente, p = 0.005). También se observó una tendencia a una mejor evolución del síndrome de disfunción multioorgánica (MODS). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad. Los pacientes que recibieron hidrocortisona tuvieron mayores niveles séricos de sodio, nitrógeno ureico y glucemia.

Didier Keh y colaboradores 2003¹⁷ analizaron el impacto de dosis de estrés de hidrocortisona sobre la evolución hemodinámica y el balance de la respuesta pro y antiinflamatoria en un estudio randomizado, doble-cego, que involucró a 40 pacientes con shock séptico. Se

administró inicialmente 100 mg de hidrocortisona seguidos de una infusión de 10 mg/hora o placebo durante 3 días. Los pacientes que recibieron hidrocortisona presentaron con respecto a los que recibieron placebo un incremento de la presión arterial media, resistencia vascular sistémica y disminución de la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco y el requerimiento de noradrenalina. Sin embargo, aunque los pacientes estuvieron bien agrupados y no se diferenciaron desde el punto de vista clínico o infectológico, no fue discriminada con una prueba de ACTH la presencia de agotamiento de la reserva suprarrenal.

Annane y colegas 2002¹³ publicaron un estudio multicéntrico, randomizado, que tuvo como objetivo evaluar las consecuencias del uso de dosis de estrés de corticoides sobre la evolución al día 28. En el término de 41 meses, se incluyeron a 299 pacientes con shock séptico y MODS que requirieron ventilación mecánica y más de 5 ug/kg/min de Dopamina o cualquier dosis de Noradrenalina o Adrenalina para mantener una presión arterial sistólica > de 90 mmHg. A los pacientes seleccionados para recibir corticoides, se les administró durante 7 días, 200 mg de hidrocortisona por día asociada con fludrocortisona oral. Los pacientes fueron categorizados a priori en respondedores y no respondedores sobre la base de la respuesta a la prueba de ACTH. El 76.6% de los pacientes presentó insuficiencia suprarrenal relativa (no respondedores). De este grupo, aquéllos que recibieron tratamiento con corticoides tuvieron menor mortalidad con respecto al grupo placebo (53 vs 63% $p= 0.02$). La terapia con drogas vasoactivas fue discontinuada dentro de los 28 días, más frecuentemente en los pacientes que recibieron corticoides (57 vs 40% $p= 0.001$). En los pacientes respondedores, las dosis de estrés de corticoides no sólo no mejoraron la supervivencia, sino que potencialmente la empeoraron. Aunque no se observaron diferencias en los efectos adversos entre los dos grupos, el trabajo no hace mención a la hiperglucemia, un marcador pronóstico que podría explicar la evolución en los pacientes respondedores a la ACTH.

M. Cáceres Vivas, y colaboradores 2003¹⁹ hicieron un estudio sobre shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa, y su repercusión sobre la mortalidad, concluyendo que no hubo relación entre el valor basal del cortisol y la falta de respuesta al test corto de estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH sintética. La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa fue elevada en los pacientes con shock séptico y se asocio con una mayor mortalidad.

Juan A Llompart-Pou 2003¹⁸ realizó en el Hospital Universitario de Son Dureta Madriz un estudio sobre la respuesta hemodinámica precoz a los corticoides en el shock séptico, donde a todos los pacientes se les aplicó un test de estimulación suprarrenal con 250ug de corticotropina

en las primeras 72 horas del inicio del shock séptico, donde se evidencio que las cifras de cortisol basal antes del test y después fueron similares, y que este tratamiento no se asocio a una mejoría hemodinámica a las 24 horas independientes de las cifras de cortisol basal y de la estimulación suprarrenal.

Sprung²⁰ presento los resultados de CORTICUS, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la hidrocortisona en el shock séptico. El objetivo primario del estudio era evaluar la mortalidad a los 28 días en los pacientes con shock séptico y ver si los resultados influían en la respuesta a la prueba de ACTH. El estudio se realizo del año 2002 al 2005 en 52 centros. Se incluyeron 500 pacientes de los cuales 499 fueron evaluables. La hidrocortisona se administró 50 mg cada 6 horas durante 5 días, 50 mg cada 12 horas los días 6 a 8 y 50 mg cada 24 horas los días 9 a 11. No se utilizo fludrocortisona. Aproximadamente la mitad de los pacientes no respondieron a la prueba de ACTH. No hubo diferencias en la mortalidad a los 28 días ni en el conjunto de todos los pacientes (31% placebo, 33.5% hidrocortisona) ni entre los que respondieron a ACTH, ni entre los que no respondieron. Los pacientes tratados con hidrocortisona tuvieron una mejor respuesta hemodinámica. No se encontraron diferencias en los efectos adversos.

Rosario Ruiz¹⁰ 2010 realizo un estudio en el Hospital Obrero, la Paz Bolivia, sobre la frecuencia de la insuficiencia suprarrenal y la hipoproteinemia, encontrando un porcentaje importante de casos de insuficiencia suprarrenal relativa (39.4%) y absoluta (30.9%) en los pacientes infectados y críticamente enfermos. Los primeros no requirieron corticoides mientras que los segundos debieron ser estudiados y recibir corticoides. Determinaron una relación entre la insuficiencia suprarrenal con la hipoproteinemia $P < 0.01$.

III. JUSTIFICACION

La sepsis severa y el shock séptico representan en la actualidad un grave problema de salud alrededor del mundo, teniendo en cuenta por un lado que la incidencia de la enfermedad ha venido creciendo exponencialmente en los últimos diez años y por el otro lado a pesar de los grandes avances en la medicina moderna la mortalidad de la sepsis sigue siendo inaceptablemente alta.

La insuficiencia suprarrenal tiene características clínicas que no son específicas y que estas pueden estar oscurecidas, por la enfermedad primaria como la sepsis, puede ser causa de falla circulatoria que es resistente a la administración de volumen y a la terapia con vasopresores, de no tratarse rápido con reemplazo de esteroides puede ser fatal.

Recientemente se ha demostrado una disfunción suprarrenal en los pacientes con sepsis y shock séptico como resultado de hipoperfusión, hemorragia o infarto. . En nuestro medio no se ha realizado un estudio sobre este tema ni en aquellas intervenciones que han demostrado disminuir la mortalidad en estos pacientes.

Considerando lo antes mencionado me motiva determinar cuál es la correspondencia entre los niveles del cortisol sérico y la evolución de los pacientes con infección grave que ingresan a nuestra unidad de salud para dar un tratamiento oportuno.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la correspondencia entre los niveles del cortisol sérico y la evolución de los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo comprendido de Octubre 2014 a Enero 2015?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la correspondencia entre los niveles del cortisol sérico y la evolución de los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo comprendido de Octubre 2014 a Enero 2015.

Objetivos específicos:

- Identificar las principales características socio demográficas de los pacientes en estudio.
- Determinar las comorbilidades predominantes en los pacientes.
- Correlacionar la condición clínica de los pacientes en estudio según la escala pronostica de SOFA.
- Determinar la incidencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con sepsis severa y shock séptico.
- Conocer las principales causas de mortalidad en los pacientes con sepsis grave y shock séptico que presentaron insuficiencia suprarrenal.

VI. MARCO TEORICO

La muerte es un evento muy frecuente en pacientes sépticos. Alrededor de un 30 % de los pacientes con sepsis severa fallecerán. Este porcentaje se eleva a un 50-70% si se desarrolla shock séptico.¹ Y solo con una serie de medidas realizadas de forma rápida se puede mejorar la supervivencia.

I. Terminología y definiciones:

A partir de 1992 un grupo de expertos definió los procesos patológicos relacionados con la respuesta inflamatoria de los organismos a la invasión bacteriana o a la agresión por diferentes noxas.

Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en la sangre. De la misma manera se describe viremia, fungemia, y parasitemia. Puede ser primaria y transitoria, pero habitualmente es secundaria a un foco de infección intra o extravascular.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): Expresa, clínicamente, la presencia de una inflamación endotelial sistémica generalizada, independientemente de la causa productora. Cursa implícitamente con alteraciones y sintomatología locales y a distancia. Los criterios que se incluyen en el síndrome, con signos comunes a muchos padecimientos críticos, El SIRS se identifica, por tres o más de las siguientes condiciones:

1. Temperatura rectal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto, $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg o necesidad de ventilación mecánica.
4. Recuento leucocitario > 12.000 o < 4.000 células/ μl o más del 10% de formas inmaduras.³

Sepsis: Actualmente la sepsis se define como la respuesta sistémica inflamatoria desencadenada por una infección documentada (cultivo o tinción de Gram de sangre, esputo, orina o cualquier fluido estéril positivo para un microorganismo patógeno, o un foco de infección identificado visualmente, por ejemplo, herida quirúrgica con exudado purulento) caracterizada por la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos:

1. Temperatura rectal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.

3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto,
PaCO₂ < 32 mmHg o necesidad de ventilación mecánica.
4. Recuento leucocitario > 12.000 o < 4.000 células/μl o más del 10% de formas inmaduras.³

La sepsis grave: Es la asociada al menos a un signo de disfunción o hipoperfusión de algún órgano:

1. Áreas de piel moteada.
2. Tiempo de relleno capilar ≥ 3 seg.
3. Diuresis < 0,5 ml/kg/h o necesidad de terapia sustitutiva renal.
4. Lactato > 2 mmol/l.
5. Disminución del nivel de consciencia o electroencefalograma anormal.
6. Plaquetas < 100.000/ml o coagulación intravascular diseminada.
7. Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).³

El shock séptico: Es la sepsis grave en la que persiste la hipotensión (presión arterial media [PAM] < 60 mmHg, en caso de hipertensión arterial previa < 80 mmHg o presión arterial sistólica [PAS] < 90 mmHg o caída de 40 mmHg respecto a la basal) a pesar de la adecuada reposición de líquidos (20-30 ml/kg de expansor de volumen o 40-60 ml/kg de solución cristalinoide) que obliga a realizar tratamiento con agentes inotrópicos y/o vasopresores (dopamina > 5 μg/kg/min o noradrenalina > 0,25 μg/kg/min).³

Shock séptico refractario: Se considera como shock séptico refractario si tras una hora de administración de líquidos y vasopresores no se observa respuesta. ³

II. Modulación genética de la sepsis:

La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) secundaria a sepsis se caracteriza por la activación del sistema inmunológico y la síntesis de citocinas proinflamatorias y quimiotácticas, factor tisular, factores de crecimiento, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias y receptores celulares, que tiene como finalidad el control del proceso infeccioso y la reparación tisular. De no autorregularse causa un desequilibrio entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios y la muerte del enfermo por disfunción orgánica múltiple.²

La inducción de genes por diferentes factores de transcripción juega un papel fundamental en la expresión, intensidad y amplificación de la RIS, debido a que estos factores incrementan la síntesis y expresión del RNA mensajero de los diferentes mediadores.²

De los factores de transcripción, el factor nuclear kappa B (FN-kB) es el que más se ha estudiado como mediador de respuesta inmune e inflamación en la sepsis, RIS y choque. Éste se identificó por primera vez como regulador del gen de la cadena kappa ligera en linfocitos B y posteriormente en células endoteliales, macrófagos, hepatocitos, leucocitos y células epiteliales, que son fundamentales como activadoras de RIS ante el estímulo infeccioso.²

El FN-kB es un heterodímero citosólico que está constituido básicamente de dos subunidades proteicas denominadas p65 y p50, aunque también se han descrito otras como son Rel, Rel B, v Rel y p52. Habitualmente se encuentra inactivado por su inhibidor específico que incluye al complejo proteico IκB que está constituido por las proteínas IκB alfa, IκB beta, IκB gamma, p105 y bcl 3.²

La activación del FN-kB en la sepsis es mediado por la acción sobre receptores de membrana de citocinas proinflamatorias sintetizadas por macrófagos activados, radicales libres (isquemia-reperfusión), virus, proteínas bacterianas, lipopolisacárido y linfocitos T, evento que a su vez conduce a la activación de diferentes proteincinasas que fosforilan y degradan al inhibidor. Una vez libre, el heterodímero se trasloca al núcleo en donde se une a la región promotora de los genes que median la síntesis de las diferentes citocinas y moléculas involucradas en la RIS. En esta fase la síntesis de novo de citocinas proinflamatorias condiciona una asa regulatoria positiva que perpetúa la activación de proteincinasas y de esta manera la actividad del FN-kB.²

Otros factores transcripcionales como son la proteína activadora 1, la proteína sérica1 y el factor nuclear IL-6 potencian la acción del FN-kB y amplifican la síntesis de las interleucinas 1,6 y 8, el factor de necrosis tumoral (FNT) y la sintetasa de óxido nítrico. El FN-kB activado, es a su vez factor de transcripción para la síntesis de su inhibidor, el IκB alfa, evento sumamente importante dado que ésta es el asa de autorregulación negativa para bloquear la cascada molecular que perpetúa la síntesis de mediadores en la RIS.²

Diferentes estudios indican que la activación del FN-kB en los macrófagos alveolares es un paso fundamental en el desarrollo y gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA).

En el estado séptico la actividad del FN-kB sobre leucocitos periféricos correlaciona directamente con la gravedad y la sobrevida del enfermo. En modelos experimentales de sepsis se ha demostrado una cinética peculiar de los factores de transcripción.²

El estado séptico que sigue a la inyección de bacterias o lipopolisacárido se acompaña de una activación rápida del FN-kB que alcanza su pico a las 4 horas, para declinar en las siguientes 24 horas y el FN-IL6 muestra dos picos de actividad, uno a las 3 y otro a las 6 horas. Estos eventos están asociados a un incremento de citocinas inflamatorias de la circulación, que a su vez contribuyen a la activación de una manera autócrina, paracrina y endócrina de los diferentes factores de transcripción, que amplifica la respuesta inflamatoria.²

La apoptosis tiene una función dual en la fisiopatología de la sepsis, de la RIS y del estado de choque.²

Por un lado es un mecanismo de inmunosupresión que incrementa la susceptibilidad a infecciones oportunistas y alternativamente es un mecanismo antiinflamatorio que regula a la respuesta proinflamatoria. Se ha demostrado que el FN-kB activado tiene acción pro y antiapoptótica que lo convierte en un regulador importante de la RIS.²

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad de la sepsis sigue siendo elevada. Tomando en cuenta que los factores de transcripción son fundamentales para perpetuar la RIS, las estrategias encaminadas a modular su activación y/o acción nuclear pueden ser útiles. El objetivo es mantener su efecto protector, pero bloqueando su efecto amplificador que lleva a RIS no controlada y disfunción orgánica múltiple.²

Los esteroides son potentes inhibidores de los factores de transcripción actuando tanto a nivel citosólico como nuclear. El complejo glucocorticoidereceptor se une a la región promotora, impidiendo la unión del factor de transcripción activado a ésta. Por otro lado este complejo actúa como factor de transcripción para el gen del I κ B-alfa, que incrementa la síntesis del inhibidor del FN-kB favoreciendo la inhibición citosólica. Estos eventos explican la utilidad de los esteroides en el SIRPA tardío en el que existe una activación no controlada del FN-kB en la sepsis

temprana en enfermos con insuficiencia suprarrenal oculta en los que se incrementa de manera significativa la mortalidad cuando no se administran esteroides. Antioxidantes como las vitaminas C y E y la acetilcisteína, bloquean la activación de las proteincinasas y de esta manera la activación del FN-kB. El efecto antiinflamatorio de la aspirina, salicilato de sodio, sales de oro e IL-10 está relacionado con la inhibición de éste.²

III. Insuficiencia suprarrenal:

La insuficiencia suprarrenal es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada no solo en situación basal sino también en situaciones de estrés.

Desde su descripción inicial en 1849 por el doctor Thomas Addison, la incidencia de esta patología se ha incrementado de forma considerable por la mayor suspicacia diagnóstica, el mayor número de pacientes con SIDA, y el mayor número de pacientes recibiendo terapia crónica con esteroides.

La incidencia de la insuficiencia suprarrenal en las unidades de cuidados intensivos oscila en rangos amplios que van del 8 al 65% según el tipo de unidad de cuidados intensivos y la enfermedad de base que motivo su ingreso, con un promedio de 30%, siendo mucho mayor en los pacientes sépticos con un 50%, y en los pacientes con hipotensión refractaria hasta en un 95%.⁷

Recuento anatómico-fisiológico:

Las suprarrenales son glándulas triangulares ubicadas en el polo superior de los riñones con un peso de 5g cada una. Están ricamente vascularizadas con aproximadamente 50 pequeñas arteriolas, pero su drenaje venoso no discurre paralelo a este sino mediante una única vena que desemboca en el caso de una vena suprarrenal derecha a la vena cava y el de la izquierda a la vena renal ipsilateral.

Por su función y origen embriológico se distinguen dos porciones:

La medula, porción más interna de la glándula, proveniente del ectodermo en las etapas embrionarias, tiene la función neuroendocrina de producir, almacenar y liberar catecolaminas en situaciones de stress. El 80% de las catecolaminas producidas por la glándula suprarrenal corresponden a epinefrina, y un 20% a norepinefrina. Esta área de la glándula es en efecto un ganglio simpático cuyas neuronas posganglionares han perdido sus axones para convertirse en células secretoras.

La corteza, porción más externa de la glándula proviene del mesodermo embrionario. En este se distinguen tres zonas, en orden de afuera hacia adentro:

1. La glomerulosa donde se producen diariamente 100 mcg de aldosterona, hormona encargada de la reabsorción y excreción de potasio respectivamente en el túbulo contorneado distal y cuya producción es estimulada principalmente por la activación a nivel renal del eje renina-angiotensina-aldosterona, y la activación de los sensores de hiperkalemia localizados en la glándula suprarrenal misma.
2. La fascicularis, donde producen diariamente 16-20mg de cortisol y de 4mg de corticosterona, principales glucocorticoides.
3. La reticularis donde se producen diariamente 16 mg de dehidroepiandrosterona y 2-3 mg de D-androstenediona, hormonas sexuales cuyo flujo de secreción está determinado por la producción hipofisaria de las gonadotropinas LSH y FSH.

El cortisol es una hormona producida en la zona fascicularis de la corteza suprarrenal, requiere para su liberación del estímulo de la hormona corticotropina ACTH, producida en la hipófisis anterior. A su vez esta requiere de la estimulación de la hormona liberadora de corticotropina CRH, producida por el hipotálamo, y en menor proporción de la arginina-vasopresina. Esta cadena hormonal conforma el llamado eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cual es sensible a la administración o exceso en los niveles séricos de alguna de ellas, para compensar su producción mediante mecanismos de retroalimentación positiva o negativa.

El cortisol cumple importantes funciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y lípidos además de intervenir en la modulación de la respuesta inmunológica. Cumple también un papel importante en el equilibrio cardiovascular al mantener el tono vascular per se, y mediante el aumento de disponibilidad de receptores adrenérgicos y optimizando el acople de las catecolaminas con sus respectivos receptores. Es un importante modulador en la síntesis de catecolaminas suprarrenales, y está involucrado en su acción periférica.

En condiciones normales la liberación de cortisol sigue un ciclo circadiano con dos picos durante el día. El primero y el más grande, se inicia en horas de la madrugada con un pico entre las 8 y 9 de la mañana. El segundo se presenta entre las 3 y 4 de la tarde. Es por esto que durante la terapia esteroidea crónica, se trata de imitar estos picos de liberación endógena, programando la ingesta de los esteroides en las horas del día señaladas. Los niveles séricos de cortisol en condiciones normales se miden a las 8-9 de la mañana. En los pacientes sometidos a un stress agudo importantes por ejemplo cirugía, sepsis, traumas etc., los niveles basales de cortisol se elevan cuádruplicando sus cifras como mínimos y alterándose el patrón de liberación en picos bimodales durante el día a una secreción continua por la corteza suprarrenal.⁷

Etiología:

Se clasifica en primaria si hay destrucción de la glándula suprarrenal o disminución de la síntesis hormonal es por la disfunción intrínseca de la glándula, o en secundaria si sus vías metabólicas se hallan conservadas por las disfunciones endocrinas, es debida a una alteración hipotalámica o hipofisaria. A su vez pueden diferenciarse de acuerdo a la rapidez con que se compromete la función suprarrenal, en insuficiencia de inicio lento o inicio rápido.

Insuficiencia suprarrenal primaria: La destrucción autoinmune de la glándula (adrenatitis autoinmune) es la responsable del 70% de las insuficiencias suprarrenales primarias, como en entidad aislada o como parte del síndrome poliglandular endocrino. Es por este compromiso mediado por anticuerpos que un 4% de los pacientes cursa con vitiligo. El compromiso glandular se limita de forma selectiva a la corteza suprarrenal, conservando la producción medular de catecolaminas, aunque la producción normal de estas requiere altas concentraciones locales de cortisol.

La destrucción infecciosa de la glándula se debe principalmente al compromiso extra pulmonar de la tuberculosis, responsable del 20% de las insuficiencia primaria, le sigue en frecuencia el compromiso fúngico, especialmente por histoplasmosis, blastomicosis, criptococosis, y paracoccidioidomicosis.

El 10% de los pacientes con SIDA en sus estadios más avanzados tienen anormalidades en la función suprarrenal, y hasta un 30% de los pacientes que ingresen por cualquier motivo a una unidad de cuidados intensivos, pueden cursar durante su evolución con insuficiencia suprarrenal debida a la destrucción glandular por gérmenes oportunistas principalmente por citomegalovirus y micobacterium avium, y ocasionalmente por hongos mencionados anteriormente. El sarcoma de kaposi es otra causa de considerar en estos pacientes.

La destrucción de la glándula por hemorragia se observa en pacientes con trastorno de la coagulación adquirida o congénita, presentando un dolor intenso y súbito dado su carácter agudo asociado a inestabilidad hemodinámica por la deficiencia de glucocorticoides. La sepsis fulminante asociada a hemorragia de la glándula suprarrenal (síndrome de waterhouse-friderichsen), se caracteriza por colapso hemodinámico acompañado de lesiones vasculares diseminadas, secundaria a la infección de algunos gérmenes como el meningococo, neumococo y el haemophilus influenzae tipo B. Esta predisposición de la glándula a presentar hemorragia en situaciones de stress se debe a su peculiar disposición vascular donde se favorece el incremento del flujo sanguíneo arterial a través de su rica red arteriolar, pero su drenaje venoso se limita solo a poseer una vena suprarrenal lo que genera congestión venosa retrograda en la glándula,

además de la exposición a grandes cargas de catecolaminas secretadas en la medula suprarrenal lo que favorece la trombosis por activación plaquetaria. Se requiere una destrucción mayor del 90% de la glándula para que se presente una crisis adisoniana (insuficiencia suprarrenal aguda)

El etomidato es un agente hipnótico empleado durante la inducción anestésico y en las unidades de cuidados intensivos, aprovechando las grandes ventajas de no deprimir la función cardiovascular y por tanto no inducir hipotensión en pacientes con reserva cardiovascular disminuida. Su administración en infusiones continuas para sedación se asoció en la década de los 80 en un incremento de los pacientes en las unidades de los cuidados intensivos al producir insuficiencia suprarrenal primaria por inhibición irreversible por la 11-B-hidroxilasa, enzima requerida en la 11-desoxicortisol a cortisol. La administración de un bolo único disminuye la respuesta con cosyntropin en las siguientes seis horas administradas, recuperándose completamente a las 20 horas, sin haberse demostrados efectos adversos en pacientes quirúrgicos.⁷

Insuficiencia suprarrenal secundaria: La alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en cualquier de sus puntos lleva a disfunción endocrina absoluta o relativa, la disfunción es absoluta cuando se halla inhibida completamente la secreción suprarrenal de glucocorticoides por ausencia de la hormona corticotropina ACTH, a nivel hipofisaria o de la hormona liberadora de la corticotropina CRH a nivel hipotalámico, usualmente debido a destrucción de estas estructuras cerebrales por isquemia, infiltración neoplásica o ablación quirúrgica. En la disfunción relativa hay una secreción basal de glucocorticoides medibles, pero en situaciones de estrés agudo donde se requiere triplicar y hasta cuádruplicar los niveles séricos de glucocorticoides para responder a este, la glándula es incapaz de hacerlo por la inhibición del eje.⁷

Manifestaciones clínicas:

Los síntomas en la insuficiencia suprarrenal primaria son más floridos por faltar el cortisol y la aldosterona. Si la insuficiencia se instaura lentamente, la cronicidad hace que la sintomatología pueda ser insidiosa y difícilmente reconocible.

Cuando el déficit es agudo, existe un compromiso vital y se origina una crisis suprarrenal.⁶

En la insuficiencia suprarrenal crónica los síntomas se instauran de manera insidiosa y lenta con progresiva fatigabilidad, debilidad muscular, anorexia, náuseas y vómitos, mareos, pérdida de peso, hipotensión y en ocasiones hipoglucemia. El espectro puede variar en función del grado y

la duración de la insuficiencia. La astenia es mayor en situaciones de estrés, los síntomas gastrointestinales pueden simular un cuadro de abdomen agudo y pueden asociarse irritabilidad o cambios en la personalidad.

La hipotensión ortostática se observa más frecuente en los casos de insuficiencia suprarrenal crónica primaria, al no poder compensar la disminución del tono vascular con la liberación suprarrenal de aldosterona y así poder aumentar la volemia efectiva al retener sodio y agua.

En la infancia, además, es característico que pueda asociar un retraso en la pubertad y el crecimiento.⁶

En la insuficiencia primaria, los pacientes presentan avidez por la sal y pueden asociar hiperpigmentación pues al disminuirse la producción de glucocorticoides se estimula por retroalimentación positiva la síntesis hipofisaria de la hormona corticotropina ACTH, cuya molécula precursora es la proopiomelanocortina POMC, que tiene la propiedad de estimular a los melanocitos.⁷

En la Insuficiencia suprarrenal aguda. (Crisis suprarrenal) La crisis suprarrenal aguda puede ser la primera manifestación de una insuficiencia suprarrenal congénita primaria, o bien ocurrir en pacientes con una insuficiencia suprarrenal crónica, precipitada por un estrés intenso (sepsis, traumatismo o cirugía compleja). El paciente con una crisis de insuficiencia suprarrenal aguda presentara como manifestación cardinal hipotensión arterial, acompañado de confusión, fiebre, náuseas, y vómitos. Además pueden presentar dolor abdominal. El perfil hemodinámico evaluado mediante un catéter de arteria pulmonar durante la insuficiencia aguda es de hiperdinamia, con gasto cardíaco elevado, presiones de llenado cardíacas elevadas y disminución de las resistencias sistémicas, pudiendo llegar a casos severos a falla cardíaca. El compromiso cardiovascular es secundario a la deficiencia de glucocorticoides que lleva a una alteración en la producción de catecolaminas en la medula suprarrenal, una disminución en la respuesta de los receptores periféricos a la acción de las catecolaminas y péptidos vasoactivos, y a una disminución de los efectos directos de los glucocorticoides en el tono de la musculatura vascular.⁷

Se debe tener en cuenta esta posibilidad en pacientes con shock hipovolémico que no responden a la administración de fluidos y catecolaminas, sobre todo si el paciente presenta hipoglucemia, hiperpigmentación, palidez, hiponatremia e hiperpotasemia. La hipoglucemia es más frecuente en la edad pediátrica que en la adulta.⁷

En la insuficiencia suprarrenal primaria además de la deficiencia de cortisol se presenta la de la aldosterona, en estados de deficiencia de este mineralcorticoide se presentara hiponatremia,

hipovolemia e hiperkalemia. Como la ACTH tiene un mínimo papel en la estimulación de la aldosterona, su deficiencia en la insuficiencia suprarrenal secundaria no se acompaña de hiperkalemia. La hiponatremia observada en la insuficiencia secundaria es hipervolemica por la incapacidad para eliminar las cargas de agua y el incremento en los niveles de vasopresina.⁷

En nuestro medio, probablemente la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal aguda sea la retirada rápida de esteroides exógenos en pacientes con atrofia suprarrenal secundaria a la administración sistémica crónica de los mismos.⁴

Hallazgos en los datos de laboratorio:

Los hallazgos analíticos característicos de la crisis suprarrenal son hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y hemoconcentración, originados por la deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. Además, puede existir una elevación del hematocrito, de las proteínas plasmáticas, y de la urea y la creatinina plasmáticas, así como una acidosis metabólica. Fuera de las crisis, todas estas determinaciones pueden ser normales.

A nivel hematológico puede aparecer anemia normocítica. En casos de insuficiencia suprarrenal secundaria, la única manifestación analítica es la hipoglucemia, originada por la deficiencia de cortisol asociada en la mayoría de las ocasiones a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, como la GH.⁴

Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal:

El diagnóstico se basa en demostrar la existencia de producción insuficiente de cortisol ante una sospecha clínica.

Cuando se confirma este hallazgo habría que localizar a qué nivel se encuentra el defecto para determinar si la insuficiencia suprarrenal es primaria o secundaria a un fallo hipotálamo-hipofisario, posteriormente, se debe intentar conocer la etiología del trastorno.

En los casos en los que se objetivan unos niveles de cortisol francamente disminuidos, el diagnóstico está confirmado.

Si además obtenemos una determinación de ACTH por debajo de la normalidad, estamos ante una insuficiencia secundaria o terciaria, y si por el contrario la determinación de ACTH es superior a la normalidad se trataría de una insuficiencia primaria.

En la mayor parte de las ocasiones, las determinaciones basales de cortisol y de ACTH muestran valores que no son concluyentes y es preciso recurrir a estímulos dinámicos para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

Determinaciones hormonales basales:

Cortisol plasmático: un valor entre 9 y 25 mg/dl de cortisol entre las 08:00 y las 09:00 horas es normal.

Un nivel menor de 3 mg/dl se considera diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. En situaciones de estrés, el nivel de cortisol adecuado se sitúa por encima de 20 mg/dl, niveles por debajo de 5 mg/dl son insuficientes y en el resto de los casos se deberían realizar test de estimulación

Nivel plasmático de ACTH: la determinación de ACTH coincidiendo con niveles bajos de cortisol puede permitir conocer la localización de la deficiencia, distinguiendo la insuficiencia primaria de la secundaria. Un valor inferior a 16 pg/ml diagnostica una insuficiencia del eje, y niveles superiores a 100 pg/ml son característicos de una insuficiencia primaria. Hay que tener en cuenta que la determinación de ACTH es dificultosa debido a la corta vida media de la ACTH y, además, puede no estar al alcance en todos los medios.

Nivel plasmático de aldosterona: la aldosterona está disminuida en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria y se acompaña de un aumento de la actividad de renina plasmática

Es importante obtener esta determinación coincidiendo con la crisis suprarrenal (Hiponatremia e hiperpotasemia).⁴

Test hormonales de estimulación:

Pueden ser necesarios para confirmar una insuficiencia suprarrenal o para identificar el nivel de la alteración.

Test de estimulación con ACTH: Este test mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del eje hipotálamo-hipofisario

Consiste en la administración de 250 mg de ACTH sintética IV o IM y medir los niveles de cortisol a los 0, 30, y 60 minutos. Es normal una respuesta superior 18-20 mg/dl.

La prueba tiene buena sensibilidad para la detección de insuficiencia suprarrenal primaria, pero no tanta en la insuficiencia secundaria, donde tiene mayor fiabilidad la respuesta de cortisol a la hipoglucemia insulínica o el test de metopirona. A pesar de esto, por la ausencia de efectos adversos y la comodidad de su realización, el test de ACTH es el más utilizado y con conocimiento de las limitaciones que posee se considera un buen test de *screening*.

En los últimos años se ha propuesto una modificación del test, con el empleo de dosis bajas de ACTH (1 mg), que tiene la ventaja de que permite diagnosticar insuficiencias parciales que pueden quedar enmascaradas con la dosis convencional. Según un metaanálisis publicado

recientemente, la fiabilidad del test de ACTH a dosis bajas para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es mayor.

Una respuesta inferior a 16 mg/dl diagnostica una insuficiencia suprarrenal y una respuesta superior a 22 mg/dl la descarta.

Otros test para localizar el nivel del déficit: El gold standard para la valoración de la integridad del eje hipotálamohipofisario-suprarrenal son el test de hipoglucemia insulínica y el test de frenación con metopirona. Los efectos adversos que potencialmente conllevan ambos hacen que solo se utilicen con una supervisión médica muy estrecha en aquellos casos en los que con las pruebas descritas anteriormente no ha sido posible establecer un diagnóstico de la localización de la insuficiencia.

El test de CRF se emplea en pocas ocasiones para diferenciar una insuficiencia secundaria de una terciaria.⁴

IV. Insuficiencia suprarrenal en los pacientes críticos:

En primer lugar debemos recordar que la glándula suprarrenal tiene una peculiar disposición vascular, que favorece en momento de stress agudo el incremento en el flujo sanguíneo arterial, pero la predispone a infartos o hemorragia dada la limitación del drenaje venoso único y a la exposición a grandes cargas de catecolaminas secretadas por la medula suprarrenal lo que favorece la trombosis por activación plaquetaria.⁷

En los pacientes sometidos a estrés agudo importante los niveles de cortisol basal se elevan cuadruplicando sus cifras como mínimo, se consideran normales mayores de 30 µg/dl y en caso de encontrar cifras menores, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal.⁵ Muchos estudios han demostrado valores de cortisol basal sub normales (insuficiencia suprarrenal relativa u oculta), pero no existe consenso acerca de cómo diagnosticar esta entidad en los pacientes críticamente enfermos⁵. Se considera insuficiencia suprarrenal relativa cuando el cortisol es <25 µg/dl o 681 nmol/L e insuficiencia suprarrenal absoluta con un cortisol < 15 µm/dl o 500 nmol/L¹⁰ estos valores se encuentran altos por las siguientes razones:

Se altera el patrón de liberación del cortisol de picos bimodales durante el día a una secreción continua por la corteza suprarrenal, aumento de la vida media del cortisol, disminución de la globulina transportadora y de la extracción del cortisol sanguíneo y por una disminución de la degradación hepática.⁷

En los pacientes enfermos críticos no hay variación diurna en los niveles de cortisol, ya que hay un nivel de stress constante. Por lo tanto el cortisol matinal de rutina no es útil en estos casos, y se puede medir un nivel de cortisol al azar.⁷

El grupo de Annane publico en Francia en el 2000 un estudio multicentrico muy interesante de estratificación de pacientes en shock séptico, sus niveles de cortisol y su respuesta a estimulación adrenocortical con ACTH. Se observo que muchos de estos pacientes tenían un mal pronóstico si su cortisol basal era muy alto. Se estableció un valor de 34 como punto de corte de lo que debe de ser normal. El cortisol basal muy alto o una baja respuesta al estimular con ACTH, ambos eran resultados adversos en este grupo de pacientes en shock séptico. Un número importante de pacientes tenían stress excesivo o mala respuesta al stress.

Esto puede ocurrir en días u horas, está claramente relacionado con el grado de estrés y su reserva fisiológica basal. Las características clínicas no son específicas y en la mayoría de los casos, no vemos la clásica hiponatremia, hiperkalemia, piel pigmentada, etc. del paciente adrenal crónico. Lo que vemos más en la UCI es un paciente que no responde a los vasoconstrictores ni al manejo de volumen, que están hipotensos y hemodinàmicamente inestables.

Una hipótesis es que quizás hay una distribución bimodal de pacientes con disfunción adrenal en la UCI. Los que tienen un stress enorme, cuyos niveles de cortisol son muy elevados, que no evolucionan bien y aquellos que no responden cuando se les estimula con ACTH; ambas situaciones se pueden dar en pacientes de este tipo. En la mayoría de estos pacientes hay compromiso cardiovascular y disfunción neurológica.

Existen controversias en el estudio del eje hipófisis-suprarrenal en los pacientes críticos ya que esta prueba solo mide la integridad funcional de la glándula adrenal y fue desarrollada para evaluar lesiones graves de la glándula suprarrenal, por lo que pierde sensibilidad para estudiar pacientes bajo estrés¹². Clásicamente los niveles sobre 18 a 20 descartan la insuficiencia suprarrenal relativa, esto no es del todo verdad, en los pacientes críticos, especialmente los que tienen niveles muy altos, porque estos pacientes podrían estar sobrestresados⁶, deberían ser sometidos a mas pruebas diagnosticas e incluso valorar ser tratados con corticoides.⁵

Estudios recientes han demostrado que en muchos pacientes sépticos se produce una insuficiencia suprarrenal relativa (oculta), muchas veces asociada a hipoalbuminemia secundaria; pues, la concentración de cortisol sérico total en personas con hipoproteinemia es subnormal y su concentración tras la estimulación con corticotropina es menor a 9 mg/dL.⁵

Inicialmente se consideraba que los esteroides por sus amplios efectos antiinflamatorios podrían tener beneficios en pacientes sépticos. Estos efectos eran dados por la disminución del factor nuclear Kappa-Beta, lo que lleva a una disminución en la transcripción de citoquinas proinflamatorias, una inhibición en la óxido nítrico sintetasa inducible y además porque los esteroides pueden inhibir la migración de los leucocitos, inhibir la adhesión del polimorfonuclear al endotelio, inhibir la fosfolipasa A₂, aumentar el factor inhibidor de la migración de macrófagos y reducir la activación del complemento.⁷

Los glucocorticoides son requeridos para el normal desempeño de la actividad de la angiotensina II, adrenalina y noradrenalina. Éstos aumentan la transcripción y expresión de los receptores catecolaminérgicos, contribuyendo de este modo a mantener la contractilidad y el tono arterial en la regulación de la tensión arterial. En el shock séptico, existe una desensibilización de los receptores antes mencionados y el uso de corticoides beneficiaría potencialmente a estos pacientes.

Recomendaciones 2008 de la campana Sobrevivir a la Sepsis para el uso de hidrocortisona en el shock séptico¹¹

Grados de recomendación valorados de acuerdo al sistema Grade

Género del agresor

1. Considerar la administración de hidrocortisona en adultos con shock séptico solo cuando la hipotensión no responde a una resucitación adecuada de líquidos y la administración de vasopresores (2C).
 2. No se recomienda realizar la prueba de ACTH para seleccionar los pacientes con shock séptico que deben recibir hidrocortisona (2B).
 3. La hidrocortisona es preferible a la dexametasona (2B).
 4. Puede incluirse fludrocortisona (50mcg por vía enteral una vez al día) si se emplea una alternativa a la hidrocortisona sin actividad mineralcorticoide. El uso de fludrocortisona es opcional si se usa hidrocortisona (2C)
 5. El tratamiento esteroideo puede reducirse cuando los vasopresores ya no son necesarios (2D).
 6. La dosis de hidrocortisona debe ser no superior a 300 mg/día (1A).
 7. No usar corticoides para tratar la sepsis en ausencia de shock salvo que el paciente tenga antecedentes endocrinos o historia de uso de corticoides que así lo aconsejen (1D).
-

V. Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA):

El sistema SOFA se creó en una reunión de consenso de la European Society of Intensive Care Medicine en 1994 y nuevamente revisado en 1996. El SOFA es un sistema de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas.

Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. El objetivo en el desarrollo del SOFA era crear un score simple, confiable, continuo y fácilmente obtenido en cada institución.

El SOFA durante los primeros días de ingreso en la UCI es un buen indicador de pronóstico. Tanto la media, como el score más alto son predictores particularmente útiles de resultado independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%.⁸

La valoración de la disfunción orgánica se basa en tres principios:

- La disfunción/fracaso orgánico no debe verse como un fenómeno “todo o nada”. Clásicos sistemas de puntuación han descrito el fracaso orgánico como presente o ausente, ignorando la existencia de diversos grados de gravedad entre ambos extremos.
- Debe tenerse en cuenta la evolución en el tiempo. La disfunción/fracaso orgánico es un proceso dinámico y el grado de disfunción puede variar con el tiempo.
- La descripción de la disfunción/fracaso orgánico debe basarse en variables simples, específicas del órgano en cuestión y rutinariamente disponibles. Los descriptores ideales deben derivar de datos de laboratorio clínicos independientes que midan disfunción de procesos fisiológicos.⁹

Basándose en los puntos expuestos el Grupo de Trabajo de problemas relacionados con la sepsis de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva diseñó el “Sepsis-Related Organ Failure Assessment”, sistema de puntuación cuyo objetivo inicial no era predecir el resultado sino describir una secuencia de complicaciones en el enfermo crítico. Las diferencias entre los objetivos del SOFA inicialmente descrito y otros sistemas de puntuación se recogen en el siguiente cuadro:

Otros sistemas de puntuación	SOFA
<ul style="list-style-type: none"> • Evalúan el riesgo de mortalidad • Objetivo: predicción • A menudo complejos • No individualizan el grado de disfunción/fracaso de cada órgano • Obtenido precozmente 	<ul style="list-style-type: none"> • Evalúa la morbilidad • Objetivo: descripción • Simple, fácil de calcular • Individualiza el grado de disfunción/fracaso de cada órgano • Obtenido diariamente

Posteriormente se aceptó que este sistema no era específico para la sepsis, pudiendo aplicarse por lo tanto a pacientes no sépticos. Se adoptó la nueva y actual denominación: “Sequential Organ Failure Assessment”, y aunque el objetivo primario del SOFA no era predecir la mortalidad, se observó una relación entre ésta y la puntuación SOFA. Para una puntuación total >15, la mortalidad fue del 90%. Además la mortalidad fue del 9% para aquellos pacientes sin fracaso de orgánico al ingreso (definido éste como puntuación SOFA \geq 3), y del 82,6% para los pacientes con fracaso de cuatro o más órganos. También se observó que según aumentaba la puntuación SOFA durante la estancia en la UCI, la mortalidad también aumentaba.

Tres determinaciones derivadas del SOFA mostraron una buena correlación con el resultado: el SOFA inicial, el SOFA total máximo (obtenido de la suma de las peores puntuaciones de cada uno de los componentes) y el Δ SOFA (resultado de la diferencia entre el SOFA total máximo y el SOFA total al ingreso en la UCI).

Recientemente, un estudio multicentrico concluyo que los pacientes mayores de 60 años con un score SOFA superior a 9 durante más de cinco días tienen nula supervivencia.⁹

Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA):

Puntuación SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte respiratorio	≤ 100 con soporte respiratorio
Coagulación: plaquetas x 1.000	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático: bilirrubina mg/dl (μmol/L)	< 1,2 (< 20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	≥ 12 (≥205)
Cardiovascular	No hipotensión	TAM ≤70 mm/hg	*Dopa ≤ 5 Dobutamina (cualquier dosis)	*Dopa > 5 o A ≤ 0,1 o NA ≤ 0,1	*Dopa > 15 o A > 0,1 o NA > 0,1
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinina mg/dl (μmol/L) o diuresis/24h	< 1,2 (< 110)	1,2-1,9 (110- 170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ó < 500 ml/día	≥ 5,0 (> 440) ó < 200 ml/día

*Inotrópicos administrados durante al menos una hora. PAM: presión arterial media.

A: adrenalina. NA: noradrenalina.

Puntaje SOFA	Mortalidad
≥15 pts.	>90%
14-9 pts.	>80%
8-4 pts.	>9%
≤ 3	<9%

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio, lugar y periodo:

Es un estudio descriptivo de corte transversal, realizado en el servicio de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense en el período de Octubre 2014 a Enero del 2015.

Universo y muestra:

El universo fueron todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis grave y shock séptico en el servicio de medicina interna durante el periodo de estudio. Se hizo un muestro mediante criterios de inclusión y exclusión, seleccionando a 20 pacientes.

Definiciones:

Se definió sepsis grave, la asociada al menos a un signo de disfunción o hipoperfusión de al menos uno de los siguientes órgano: áreas de piel moteada, tiempo de relleno capilar ≥ 3 seg, diuresis $< 0,5$ ml/kg/h o necesidad de terapia sustitutiva renal, lactato > 2 mmol/l, disminución del nivel de consciencia o electroencefalograma anormal, plaquetas $< 100.000/\text{ml}$ o coagulación intravascular diseminada, y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

El shock séptico: se definió como la sepsis grave en la que persistió la hipotensión (presión arterial media [PAM] < 60 mmHg, en caso de hipertensión arterial previa < 80 mmHg o presión arterial sistólica [PAS] < 90 mmHg o caída de 40 mmHg respecto a la basal) a pesar de la adecuada reposición de líquidos (20-30 ml/kg de expansor de volumen o 40-60 ml/kg de solución cristaloide) que obligo a realizar tratamiento con agentes inotrópicos y/o vasopresores (dopamina $> \mu\text{g/kg/min}$ o noradrenalina $> 0,25 \mu\text{g/kg/min}$).

La insuficiencia suprarrenal relativa se considero con un nivel de cortisol $< 25 \mu\text{g/dl}$ y la Insuficiencia suprarrenal absoluta con un cortisol $< 15 \mu\text{g/dl}$.

La disfunción de órganos (aparato respiratorio, hemostasia, función hepática, sistema cardiovascular, sistema nervioso central y función renal) fue evaluada por medio del sistema SOFA. Se considero disfunción de órgano cuando la puntuación de órgano era igual o mayor de

1, registrando dentro de las primeras 24 horas, el valor más anormal dentro de la escala de disfunción de 0 a 4, asumiendo en este estudio la insuficiencia orgánica la puntuación 3-4 de la escala de SOFA.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de sepsis grave y shock séptico al ingreso.
2. Datos básicos definidos en la historia clínica.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no tuvieron diagnóstico de sepsis grave y shock séptico.
2. Pacientes que fallecieron antes de las 24 horas de ingreso.
3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
4. Pacientes ingresados en otro servicio.
5. Datos básicos incompletos en la historia clínica.
6. Ingresados fuera del período comprendido del estudio.
7. Que no acepto participar en el estudio.
8. Los pacientes con antecedente de medicación con glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, anticonvulsivantes, ketoconazol u otra medicación que interfiere en la secreción de glucocorticoides y con historia de enfermedad hipotálamo-hipofisiaria o adrenal.

Fuente de la información:

- Primaria
- Secundaria

Procedimiento de recolección de la información:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Alemán Nicaragüense donde se cuenta con 4 salas generales y 1 sala de aislado, en total son 61 camas disponibles para el servicio de medicina interna.

Una vez autorizado el estudio por el comité científico del Hospital Alemán Nicaragüense, se procedió a recolectar la información de la siguiente manera:

Se evaluaron los pacientes con sepsis grave y shock séptico, que ingresaron al servicio de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense. Se llenó una encuesta de recolección de datos, la cual fue llenada por la autora del estudio, donde se incluía datos sociodemográficos, diagnósticos, comorbilidades y score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) para lo cual se registro los hallazgos clínicos para calcular la escala de Glasgow así como la presión arterial para valorar el sistema neurológico y cardiovascular, para completar la escala se registro los resultados de exámenes obtenidos dentro de las primeras 24 horas, como fueron: Nivel de $\text{PaO}_2/\text{Fio}_2$, plaquetas, bilirrubina, y creatinina, estos métodos de diagnóstico se estandarizaron en el laboratorio del Hospital Alemán Nicaragüense.

Para completar el estudio a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se procedió a realizar la medición de los niveles de cortisol, previamente se les explico el objetivo del trabajo, se les pidió autorización de participar en el mismo y se les garantizo ética profesional de que un resultado alterado seria reportado debidamente a su médico tratante para su tratamiento.

Debido a que la prueba de cortisol no se realiza en nuestro hospital, el costo fue sumido por la investigadora, la cual previo consentimiento informado, dentro de las 72 horas del inicio del cuadro clínico, y antes de aplicar un corticoide u otro medicamento que interfiere en la secreción de corticoide, procedió a tomar la muestra sanguínea de cada paciente, asegurando la implementación de las medidas de asepsia y antisepsia, se tomo de origen venosa, siendo cada muestra de de 5 ml, , recolectándola en un tubo sin anticoagulante, la cual se traslado dentro de la primera hora de realizarla a un laboratorio privado para medir cortisol basal. Los resultados se obtuvieron de las 24 horas a 32 horas de haber entregado la muestra.

Así mismo se integraron a los pacientes que se les solicito cortisol en el laboratorio del MINSA central durante el periodo de estudio y que cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio. No existe variación entre el reactivo utilizado para procesar la muestra y los valores de cortisol considerados normales en ambos laboratorios; siendo los valores de corte del cortisol en la mañana de 6.2 $\mu\text{g/dl}$ - 19.4 $\mu\text{g/dl}$ y de 2.3 $\mu\text{g/dl}$ a 11.9 $\mu\text{g/dl}$ en la tarde.

Los pacientes que fallecieron se procedió a llenar el formulario de acuerdo a las causas de muerte establecidas en el certificado de defunción.

Instrumento para analizar la información:

Se recolectaron los datos en una ficha de recolección de la información que consta de los siguientes parámetros (ver anexo):

- Datos básicos
- Diagnostico
- Comorbilidades
- Parámetros Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA):
 1. Nivel de PaO₂/ Fio₂
 2. Plaquetas
 3. Bilirrubina
 4. Creatinina
 5. Escala de Glasgow
 6. Estado cardiovascular
- Nivel de cortisol sérico
- Causa de defunción

Análisis de la información:

- Se realizó prueba piloto con la encuesta.
- Se aplicó la encuesta para recolección de datos en el servicio de medicina interna donde se encontraban los pacientes hospitalizados.

Se obtuvo frecuencia simple y porcentajes de las diferentes variables sujetas a estudio. El análisis estadístico se proceso en el programa SPSS versión 19 y EXCEL 2007. Los resultados se agruparon en función de las variables, para lo cual se realizaron cuadros estadísticos y se representaron mediante tablas y gráficos en el programa Excel Microsoft Office XP 2007.

Consideraciones éticas:

Se elaboró una hoja de consentimiento informado, en la cual se detalló el tipo de estudio, los objetivos del estudio, los derechos y beneficios del paciente. En caso de que el(a) paciente presentara alguna discapacidad mental o alguna alteración neurológica para toma de decisión se pidió autorización a su familiar responsable. Se garantizó al paciente la confidencialidad de la información proporcionada.

Descripción de las variables:

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio.	Años	-20-30 años -31-40 años -41-50 años -51-60 años -61-70 años ≥71 años
Sexo	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.	Características fenotípicas	-Masculino -Femenino
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Nivel académico	-Analfabeta -Primaria -Secundaria -Universitaria
Procedencia	Lugar donde habita el paciente.	Área	-Urbano -Rural
Comorbilidades	Patologías asociadas hasta la fecha actual.	Hipertensión arterial Cardiopatía Diabetes mellitus tipo2 Hepatopatía crónica Insuficiencia renal crónica Obesidad Otras	-Si -No
Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA)	Es un sistema de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación de 0 a 24 puntos.	Respiratorio : Pao2 Coagulación: Plaquetas Hepático: Bilirrubina Cardiovascular: Presión arterial	≥15 puntos 14-9 puntos 8-4 puntos ≤3 puntos

		Neurológico: Glasgow Renal: Creatinina	
Cortisol	Resultado de laboratorio obtenido a través de muestra sérica.	<15 µg/dl 15-25µg/dl ≥26 µg/dl	Normal Anormal
Defunción	Evento que ocasiono la muerte del paciente.	Sepsis grave Shock séptico	Si No

VIII. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 20 pacientes: 8 con sepsis grave, y 12 con shock séptico; 12 pacientes (55 %) del sexo femenino y 8 (45 %) del sexo masculino, con edades entre los 30 y 89 años de edad, con una media de 59.5 años, habiendo mayor prevalencia del grupo mayor de 71 años de edad (30%) con respecto a los otros grupos de edad en los que presentaron shock séptico. (Ver tabla N°1)

Con respecto al nivel de escolaridad 50% (10) tuvo sus estudios primarios, 25% (5) no tenían ningún grado de escolaridad, un 15% (3) cumplieron estudios secundarios, y solo un 10% (2) cumplieron estudios universitarios. (Ver tabla N°1)

En relación al área de procedencia de los pacientes estudiados el 55% (11) correspondieron al área urbana y un 45% (9) fueron de origen rural. (Ver tabla N°1).

Dentro de las comorbilidades presentes en los pacientes estudiados el 85% (17) tenía comorbilidades, en ellos el 22% eran diabéticos, 20% eran hipertensos, 17% tenían insuficiencia renal crónica, un 14 % cardiopatía ya establecida, 11% hepatopatía crónica y solo un 8% tenía obesidad. Apenas un 8 % no tenia comorbilidades hasta el momento del estudio. (Ver ilustración N°1)

El 75% de los pacientes presentaron fracaso de 2 o más órganos, siendo la insuficiencia del aparato respiratorio la más frecuente (75%), seguida de la cardiovascular (70%), función renal (55%), función hepática (45%), hemostasia (40%) y sistema nervioso (25%).(Ver tabla N°3)

La puntuación SOFA fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes. (Ver tabla N°3) En los pacientes con shock séptico obtuvieron la puntuación máxima más de 9 a 14 puntos (30%), seguido de 4 a 8 puntos (20%) y mayor a 15 puntos (10%). En comparación con los que presentaron sepsis grave la puntuación SOFA fue menor a 3 puntos (25%) y de 4 a 8 puntos (15%). (Ver tabla N°4)

La frecuencia de la insuficiencia suprarrenal relativa fue del 40% y de insuficiencia suprarrenal absoluta fue del 35%. El 25% de los pacientes estudiados no presento insuficiencia suprarrenal.

En los que presentaron sepsis grave la frecuencia de presentación de insuficiencia suprarrenal relativa fue del 15% y de insuficiencia suprarrenal absoluta fue del 5%. En los que presentaron shock séptico 25% presentaron insuficiencia suprarrenal relativa y un 30% insuficiencia suprarrenal absoluta. (Ver tabla N° 5)

La tasa de letalidad de los pacientes estudiados fue del 35% (7). El 71% (5) fue por shock séptico y el 29% (2) por sepsis grave. (Ver ilustración N°3)

El sexo femenino con fue el más afectado 57%, el grupo mayor de 71 años en un 71.4% y los de procedencia rural 71%. (Ver ilustración N°4, 5 y 6)

De los pacientes que fallecieron 57% presento insuficiencia suprarrenal absoluta y 29% insuficiencia suprarrenal relativa. (Ver ilustración N°7)

Las principales infecciones en los pacientes que fallecieron fue en primer lugar la neumonía en un 57%, en un 29% la pielonefritis y en un 14% las infecciones de tejidos blandos. (Ver ilustración N°8)

IX. DISCUSION

El presente estudio revela que las características epidemiológicas de la sepsis en el anciano difieren de las encontradas en adultos jóvenes. La longevidad se ha duplicado en las últimas décadas, en consecuencia el número de pacientes ancianos con sepsis está creciendo considerablemente.^{21, 25} lo cual concuerda con otros estudios que han encontrado que en los mayores de 65 años de edad es casi 13 veces mayor que en los pacientes más jóvenes. (26.2 casos x 1,000 habitantes). En un estudio clásico publicado por Angus³⁴ en la revista Critical Care Medicine, en 2001, se describió una cifra mundial de mortalidad asociada con sepsis de 28% la que sube a 38% en mayores de 85 años. Knaus³¹ estudio a 58.737 pacientes y demostró que el aumento de la edad se asocio en forma independiente con una mortalidad a los 28 días de cumplir con los criterios diagnósticos de sepsis. Los adultos mayores tienen factores de riesgo propios para desarrollar infecciones severas: demencia, delirio, aspiración, disminución del reflejo de la tos, deficiencia endocrina, desnutrición, inmunosenescencia, requieren múltiples procedimientos e instrumentalización, con frecuencia están institucionalizados u hospitalizados prolongadamente, sufren de inmovilidad y alteraciones de la barrera cutánea, todo lo cual determina algún grado de deficiencia inmunológica que limita la defensa contra las infecciones. Por otro lado, tienen los factores de riesgo para desarrollar sepsis y mortalidad: presentan más comorbilidades, lo que se asocia con mayor mortalidad, tienen disminuida su reserva funcional y mayor prevalencia de limitaciones funcionales. A esto se agrega que tienen intactas, o incluso facilitadas las respuestas inmunes innatas y la producción de citoquinas.³⁰ Estas alteraciones contribuyen al aumento de mortalidad de la sepsis en pacientes ancianos.²²

Nuestro estudio revela que las características demográficas y la incidencia de comorbilidades presentan algunas particularidades interesantes que pueden contribuir al mal pronóstico. Respecto a las comorbilidades, en un estudio se encontró que los pacientes de más de 75 años con sepsis presentaban con mayor frecuencia enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal crónica. En otro estudio realizado por Girard en pacientes sépticos, los mayores de 65 años presentaban el doble de probabilidades de tener al menos un cuadro comorbido asociado. Al comparar a los pacientes sin comorbilidades y con morbilidad, según la edad, se observó una diferencia significativa en la mortalidad por sepsis que fue mayor en los pacientes con morbilidades, aunque esta diferencia tendió a iguales en edades sobre los 85 años, lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio.^{23, 31}

Al analizar la incidencia y mortalidad por sepsis, según sexo, se observa que los hombres tienden a morir más que las mujeres, pero la mortalidad de las mujeres también aumenta con la edad, lo cual concuerda con los hallazgos encontrados en nuestro estudio.³¹

Utilizamos el sistema de SOFA para predecir el riesgo de muerte en pacientes con infección grave en el servicio de medicina interna, según diversos autores²⁶, la puntuación SOFA durante los primeros días de ingreso es un buen predictor evolutivo y de mortalidad. Los resultados obtenidos demuestran que los cambios en la severidad están estrechamente relacionados con la mortalidad así como el mayor puntaje de SOFA refleja el empeoramiento de la función de los órganos en los pacientes con shock séptico, sobre todo en los pacientes que fallecen. La disfunción de órganos en los pacientes con sepsis grave y shock séptico sería la expresión sistemática de los mediadores pro y antiinflamatorios que provocan cambios en la microcirculación y en la utilización celular de oxígeno. Coincidiendo con otros autores, la contribución de cada órgano en la puntuación SOFA no fue similar, siendo la más notable la insuficiencia respiratoria, seguida del sistema cardiovascular, y función renal.^{27, 28} La relación entre la mortalidad y el número de insuficiencia de órganos en el momento del diagnóstico de sepsis grave y shock séptico y la progresión hacia el fracaso multiorgánico ha sido demostrada en diferentes estudios.^{29,30}

Encontramos una alta incidencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con sepsis grave y shock séptico, lo cual se correlaciona con el estudio de Annane¹³ que reportó hasta que un 76.6% de los pacientes con sepsis severa tuvo insuficiencia suprarrenal relativa. Rosario Ruiz-Domínguez realizó un estudio⁵ con pacientes sépticos y determinó que la frecuencia de presentación de insuficiencia suprarrenal relativa fue del 39.43% y de la insuficiencia suprarrenal absoluta fue del 30.98% hallazgos similares encontrados en nuestro estudio. En la sepsis, el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal se encuentra activado a través de mecanismos neurales y sistémicos. La liberación masiva de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 y la interleucina 6 pueden interferir directamente con la síntesis de cortisol e inducir resistencia periférica, lo que puede llevar a que la respuesta normal sea insuficiente.³² Muchos estudios han demostrado valores de cortisol basal subnormales (insuficiencia suprarrenal relativa u oculta), pero no existe consenso acerca de cómo diagnosticar esta entidad en los pacientes críticamente enfermos. Se tiene claro que los niveles de cortisol para responder adecuadamente a situaciones de estrés deben ser más altos que los basales; incluso se dice

que deben ser de 30 µg/dL o más, y que, en caso de encontrar una cifra menor, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal.^{33, 34, 35}

La prevalencia de la llamada insuficiencia suprarrenal relativa en la sepsis grave está estimada en un 50%, y esta disfunción adrenocortical contribuye a la disminución en la respuesta cardiovascular en los pacientes con choque séptico.^{36, 37}

Por otro lado, otros estudios⁵ han demostrado que las concentraciones bajas de cortisol sérico son secundarias a hipoproteinemia (entidad frecuente en pacientes críticos y crónicamente enfermos) o a factores que interfieren en la unión del cortisol a sus proteínas transportadoras, como una baja capacidad y alta afinidad de unión de la globulina por el cortisol. Por el contrario, una alta capacidad y baja afinidad de unión de la albúmina por el cortisol y ciertos tipos de estrés (infecciones bacterianas o fúngicas severas, quemaduras mayores, cirugías abdominales y torácicas recientes) podrían resultar en la incorrecta definición de disfunción suprarrenal y, peor aún, en la innecesaria terapia corticoidea.^{38, 39}

Hasta el momento, a pesar de los resultados de más de 40 estudios sobre moduladores de la respuesta inflamatoria en la sepsis, la terapéutica con esteroides sigue siendo controversial. En este ámbito se llevó a cabo el estudio europeo CORTICUS para el tratamiento del choque séptico con hidrocortisona, iniciado en 2002 y publicado en enero de 2008, cuyos resultados no apoyaron esta medida y demostraron la inutilidad de la prueba de ACTH para seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar con esta terapia; sin embargo, el estudio sugirió que el tratamiento puede ser beneficioso en los pacientes con mayor riesgo de muerte, tales como los que permanecen hipotensos a pesar del tratamiento con fármacos vasoactivos o los que precisan dosis progresivamente mayores de estos.^{19, 21} Sin embargo, la decisión de utilizar glucocorticoides en los pacientes críticamente enfermos estará siempre definida por el médico tratante, ya que existen autores que incluso recomiendan iniciar la terapia independientemente de las cifras de cortisol sérico.²⁰

Existen diferencias en las principales causas de infecciones de muerte entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. En los últimos, las principales causa de muerte son las infecciones del tracto respiratorio, cuadros diarreicos, tuberculosis, malaria y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que en total corresponden a 90% de las infecciones en países de Asia o África. En los países desarrollados las infecciones respiratorias también ocupan el primer lugar, pero aparecen infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del tracto urinario infecciones del tubo digestivo, piel y tejidos blandos, que equivalen a 90% de las infecciones, 10% restantes corresponden a tuberculosis pulmonar, hepatitis B y C y síndrome de

inmunodeficiencia adquirida , Nicaragua, a pesar de ser una país en desarrollo, por su estructura de salud pública se asemeja más al perfil de un país desarrollado.³¹ Hallazgo que concuerda con un estudio realizado en los Estados Unidos utilizando los códigos ICD-9-CM para determinar las características demográficas y factores de riesgos para sepsis en adultos mayores. La neumonía fue la causa más común de la sepsis en el estudio multicentrico estadounidense concordando con los hallazgos encontrado en nuestro estudio.²⁴

X. CONCLUSIONES

- Se encontró que predomina el sexo femenino, los mayores de 71 años de edad, procedencia urbana y tres cuartas partes de la población tenía un bajo nivel de instrucción.
- Las comorbilidades más frecuentes fueron: la diabetes mellitus tipo2, la hipertensión arterial crónica y la insuficiencia renal crónica.
- El índice SOFA evidenció una relación entre la mortalidad y el numero de insuficiencia de órganos en el momento del diagnostico de sepsis grave y shock séptico.
- En más de la mitad de los pacientes fallecidos la causa fue el shock séptico, debido a neumonía, pielonefritis e infección de tejidos blandos.
- Para concluir, en nuestro estudio se halló un porcentaje importante de casos de insuficiencia suprarrenal relativa y absoluta en los pacientes con sepsis grave y shock séptico.

XI. RECOMENDACIONES

- Hacer énfasis en cuanto a la aplicación del Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) en la valoración de los pacientes con sepsis para determinar complicaciones y pronóstico.
- A las autoridades del MINSA suplir al laboratorio del hospital de todos los reactivos necesarios para la realización de todas las pruebas en el abordaje de los pacientes con infección grave.
- Se debe realizar otros estudios a nivel nacional que incluya un mayor número de pacientes con el propósito de caracterizar mejor el comportamiento de la enfermedad.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Dr. Sebastián Reynoso. Artículos especiales. Sepsis severa: mortalidad y evidencia. Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe - República Argentina.
2. Dr. Raúl Carrillo Esper. Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. Revista de la Asociación Mexicana de medicina critica y terapia intensiva Vol. XV, Núm. 3 / May.-Jun. 2001. pág. 92-95.
3. O. Len Abad . Sepsis y shock séptico. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. 2007.
4. I Rica, G Grau, A Vela .Insuficiencia suprarrenal. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizkaia). Protocolo diagnostico 2011:1:166-76.
5. Rosario Ruiz-Domínguez. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con infección grave e hipoproteinemia. Revista de la asociación de medicina interna de Perú. Vol 23, año 2010. pág. 53-56.
6. Richard W. Carlson. Insuficiencia suprarrenal en el paciente critico. Universidad de Arizona, Estados Unidos. Medwave. Mayo 2002.
7. Francisco José Molina. Insuficiencia suprarrenal. Fundamentos de medicina. Paciente en estado crítico. Tercera edición. Medellín, Colombia 2003. Pág. 547-555.
8. G. Firman MD. Score para evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA). MEDICALcriteria.COM. 2005-2014.
9. A García de Lorenzo. Scores pronósticos y Criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2da Edición. 2006 Ediciones Ergon, S.A. Majadahonda (Madrid), año 2006. Pág. 34-35.
10. Rosario Ruiz Domínguez. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con infección grave e hipoproteinemia. Revista de la sociedad peruana de medicina interna. Vol. 23. Numero 2.Abril-Junio 2010. Pág. 53-56.
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
12. Dr. Nestor Wansztein. Evidencias sobre el uso de corticoides en pacientes con sepsis. Terapia Intensiva. Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito. Buenos Aires, Argentina.

13. Annane, D, Sebille, V, Charpentier, C, et al Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288,862-871
14. Schumer, W Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184,333-341
15. Bollaert, PE, Charpentier, C, Levy, B, et al Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26,645-650
16. Briegel, J, Forst, H, Haller, M, et al Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27,723-732
17. Didier Keh, Thomas Boehnke, Steffen Weber-Cartens, et al Immunologic and Hemodynamic Effects of "Low-Dose" Hydrocortisone in Septic Shock . *Am J Resp and Crit Care Med* 2003;167,512-20
18. Llompart-Pou. Relationships between plasma ACTH and ICU survival in early traumatic brain injury. *Trauma* (in press).
19. Cáceres Vivas. Shock Séptico e insuficiencia suprarrenal relativa. *Med Intensiva* 2003; 27.525-530.
20. Charles L Sprung, M.D. Hidrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. January 10, 2008. *N. Engl Med* 2008. 358:111-124.
21. Greg. S. Martin, D.M. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N. Engl, Med*, 348 (2003), pp.1546-1554.
22. A. Kaarlda. Long-term survival, quality of life and quality-adjusted life-years. Among critically ill elderly patients. *Crit care Med*. (2006), pp2120-2126.
23. S. H. Opal, T.D. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin infect Dis*, 41 (2005), pp. 5504-5512.
24. Dombrosky. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States. AA trend analysis from 1993 to 2003. *Crit care Med*, 35 (2007), pp 1244-1250.
25. Carvajal Guerrero. Epidemiología y pronóstico tardío de la sepsis en ancianos. *Medicina intensiva*. Vol. 38. Núm. 1. Enero-Febrero 2014. Sevilla- España.
26. J. Hernández- Palazón. Análisis de la insuficiencia de órganos y mortalidad en la sepsis por peritonitis bacteriana secundaria. Servicio de anestesiología y reanimación, Hospital Universitario Virgen de la Arrixica, Murcia, España. 2012.

27. Vincent J.L. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998; 26:1793-800.
28. Vosylus S. Sequential organ failure assessment score as the determinant of outcome for patients with severe sepsis. *CMJ.* 2004; 45:715-20.
29. Blanco J. Muriel-Bombin A. Grupo de estudios y análisis en cuidados intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12:R158.
30. Alberti C. European sepsis study group systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:461-8.
31. Roberto Olivares. Infecciones en el paciente geriátrico. *Medwave* 2006 Mar;6(2):3399 doi: 10.5867/Medwave.2006.023399.
32. Frutos VF. Corticoides en el shock séptico. *Medicina Intensiva* 2003;27 (9):629-629.
33. Barrero Gonzáles L, Sánchez Miranda JM, Cruz Padrino JC. Uso de esteroides en el paciente crítico. *Rev Cub Méd Int Emerg* 2003;3(1):69-82.
34. Angus DC, Wax RX. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29(suppl):S109-S116.
35. Ronco C, Agarwal PK, Netea MG, Hotchkiss RS et al. Sepsis-Theory and therapies. *NEJM* 2003;348(16):1600-1603.
36. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *NEJM* 2003;348(8):727-735.
37. Russell JA. Management of sepsis. *NEJM* 2006;355(16):1699-1713.
38. Hamrahian AH, Oseni TS and Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *NEJM* 2004;350(16):1629-1638.
39. Yang Y, Liu L, Zhao B, Li MO, Wu B, et al. Relationship between adrenal function and prognosis in patients with severe sepsis. *Chin Med J* 2007;120(18):1578-1582.

XIII. ANEXOS

Tabla N° 1. Características sociodemográficas de los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

Características	Sepsis grave (N°= 8)	Shock séptico (N°= 12)
Edad		
20-30	1 (5%)	
31-40	4 (20%)	2 (10%)
41-50		2 (10%)
51-60		1 (5%)
61-70	2 (10%)	1 (5%)
≥71	1 (5%)	6 (30%)
Sexo		
Femenino	3 (15%)	8 (40%)
Masculino	5 (25%)	4 (20%)
Escolaridad		
Analfabeto		5 (25%)
Primaria	5 (25)	5 (25%)
Secundaria	1 (5%)	2 (10%)
Universidad	2 (0%)	
Procedencia		
Urbano	7 (35%)	4 (20%)
Rural	1 (5%)	8 (40%)
Fuente: Expediente clínico.		

Tabla N° 2. Análisis de los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

Variable	Supervivientes (N°= 13) (65%)	Fallecidos (N°= 7) (35%)
Sexo		
Masculino	6 (30%)	3 (15%)
Femenino	7 (35%)	4 (20%)
Procedencia		
Urbano	9 (45%)	2 (10%)
Rural	4 (20%)	5 (25%)
Escolaridad		
Analfabeto	2 (10%)	3 (15%)
Primaria	5 (25%)	5 (25%)
Secundario	3 (15%)	
Universidad	2 (10%)	
Edad		
20-30	2 (10%)	
31-40	4 (20%)	2 (10%)
41-50	1 (5%)	
51-60	1 (5%)	
61-70	3 (15%)	
≥71	2 (10%)	5 (25%)
Presentación clínica		
Sepsis grave	6 (30%)	2 (10%)
Shock séptico	7 (35%)	5 (25%)

Fuente: Expediente clínico

Tabla N° 3. Análisis relacionado con la afectación orgánica de acuerdo al SOFA¹ en los pacientes ingresados con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.		
Variable	Supervivientes (N°= 13) (65%)	Fallecidos (N°= 7) (35%)
SOFA Respiratorio		
Normal	5 (25%)	
Disfunción	7 (35%)	4 (20%)
Fallo	1 (5%)	3 (15%)
SOFA Hematológico		
Normal	10 (50%)	2 (10%)
Disfunción	3 (15%)	5 (25%)
Fallo		
SOFA Hepático		
Normal	8 (40%)	3 (15%)
Disfunción	5 (25%)	4 (20%)
Fallo		
SOFA Renal		
Normal	9 (45%)	
Disfunción	2 (10%)	5 (25%)
Fallo	2 (10%)	2 (10%)
SOFA Neurológico		
Normal	10 (50%)	5 (25%)
Disfunción	2 (10%)	
Fallo	1 (5%)	2 (10%)
SOFA Cardiovascular		
Normal	6 (30%)	
Disfunción	2 (10%)	1 (5%)
Fallo	5 (25%)	6 (30%)
1. Score para evaluación de fallo orgánico secuencial		
Fuente: Expediente clínico.		

Tabla N° 4. Aplicación de la Score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) en los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

Puntaje SOFA	Sepsis grave (N°= 8)	Shock séptico (N°= 12)
≥15 ^a		2 (10%)
14-9 ^b		6 (30%)
8-4 ^c	3 (15%)	4 (20%)
≤3 ^d	5 (25%)	
a: Mortalidad >90%. b: Mortalidad >80%. c: Mortalidad >95. d: Mortalidad <3%.		
Fuente: Expediente clínico.		

Tabla N° 5. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con infección grave en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

Clasificación clínica	Insuficiencia suprarrenal relativa	Insuficiencia suprarrenal absoluta	Normal
Sepsis grave	3 (15%)	1(5%)	4 (20%)
Shock séptico	5 (25%)	6 (30%)	1 (5%)
TOTAL	8 (40%)	7 (35%)	5 (25%)
Fuente: Primaria			

Ilustración 1. Comorbilidades en los pacientes con sepsis greve y shock séptico del departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense de Octubre 2014 a Enero 2015.

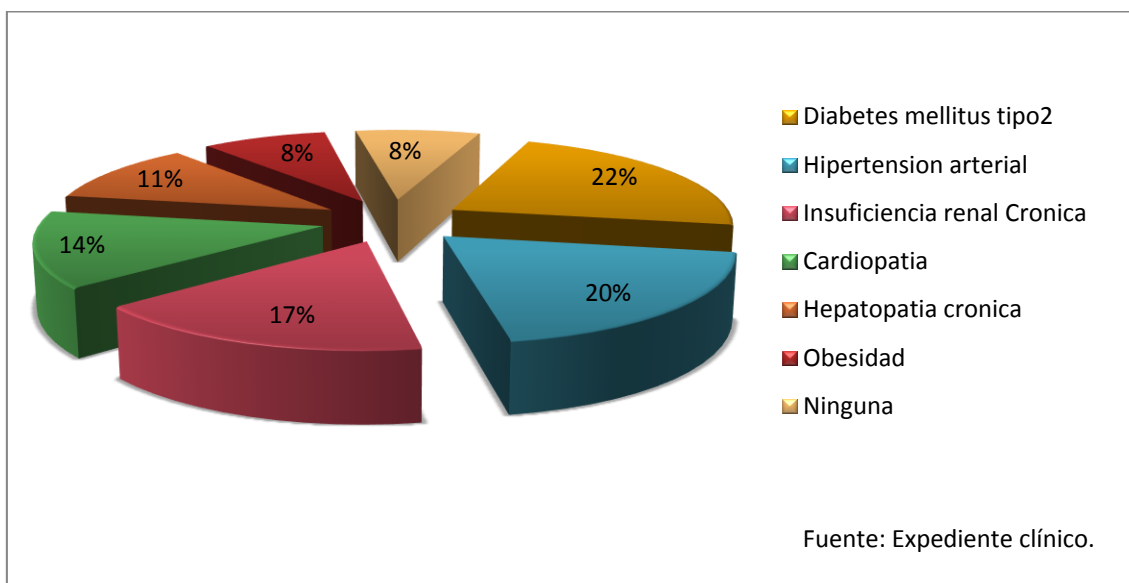


Ilustración 2. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

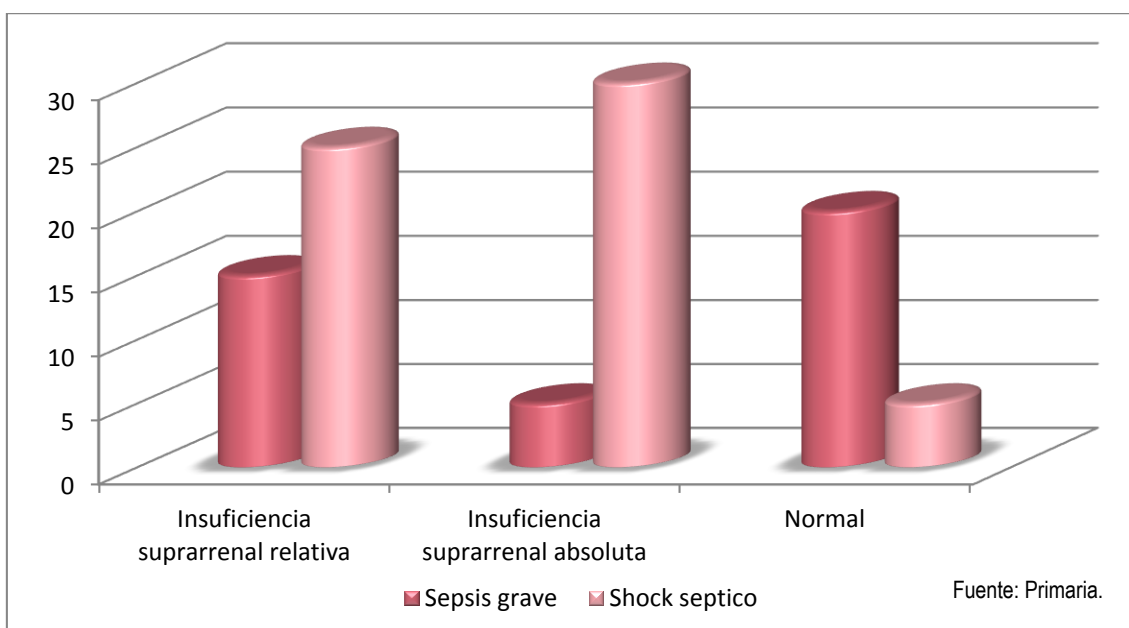


Ilustración 3. Diagnostico de los pacientes fallecidos por infección grave en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

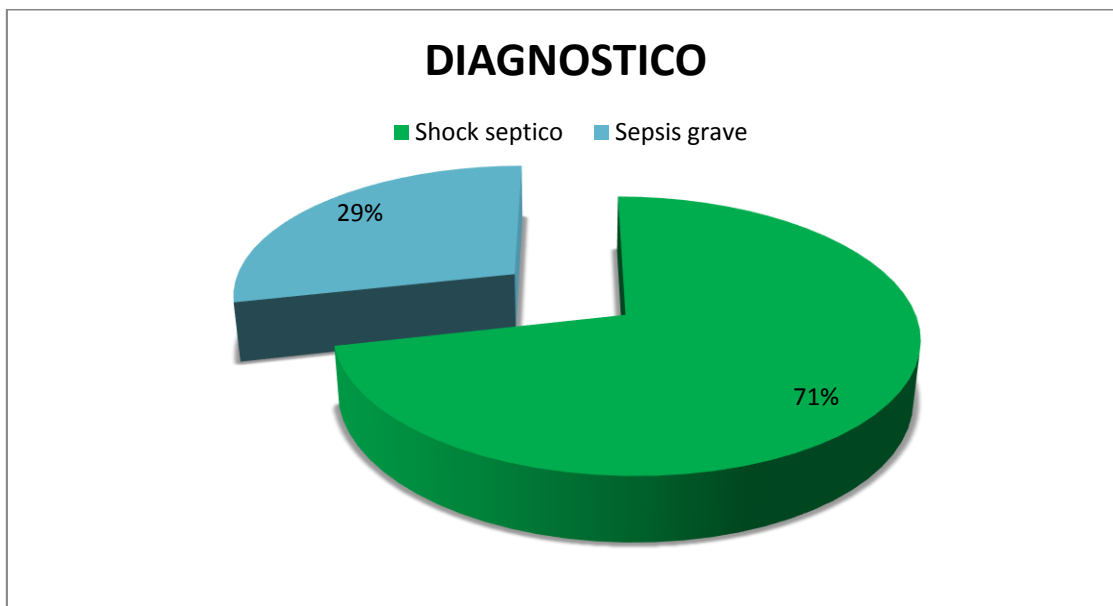


Ilustración 4. Distribución por sexo de los pacientes fallecidos por infección grave en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

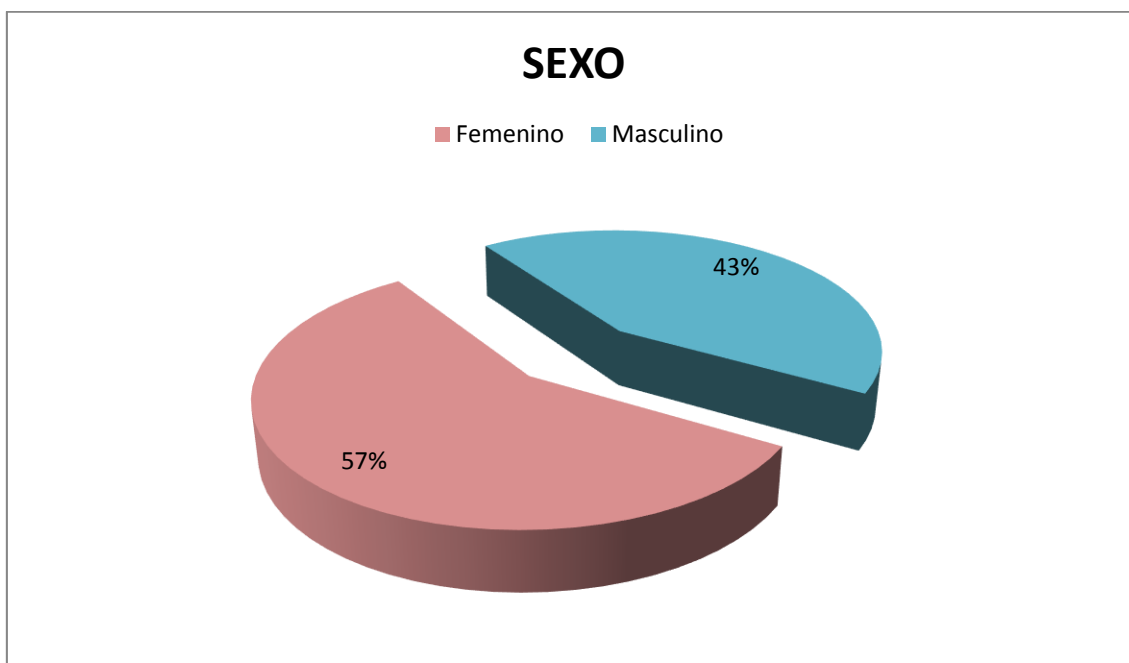


Ilustración 5. Distribución por edad en los pacientes fallecidos por infección grave en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

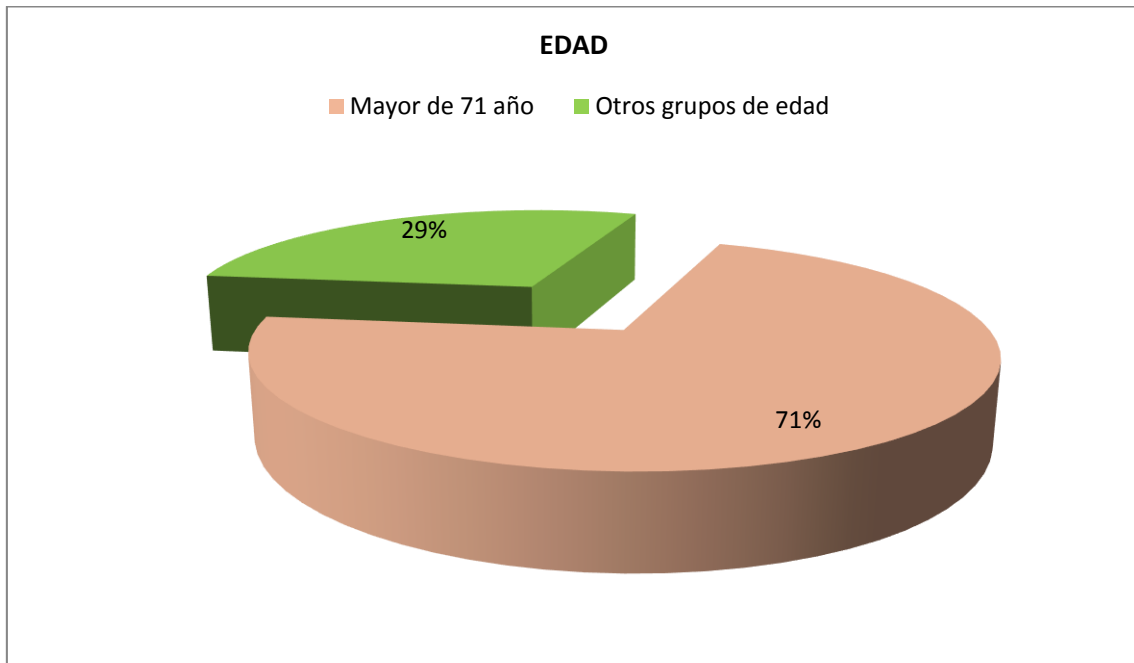


Ilustración 6. Distribución según la procedencia de los pacientes fallecidos por infección grave en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

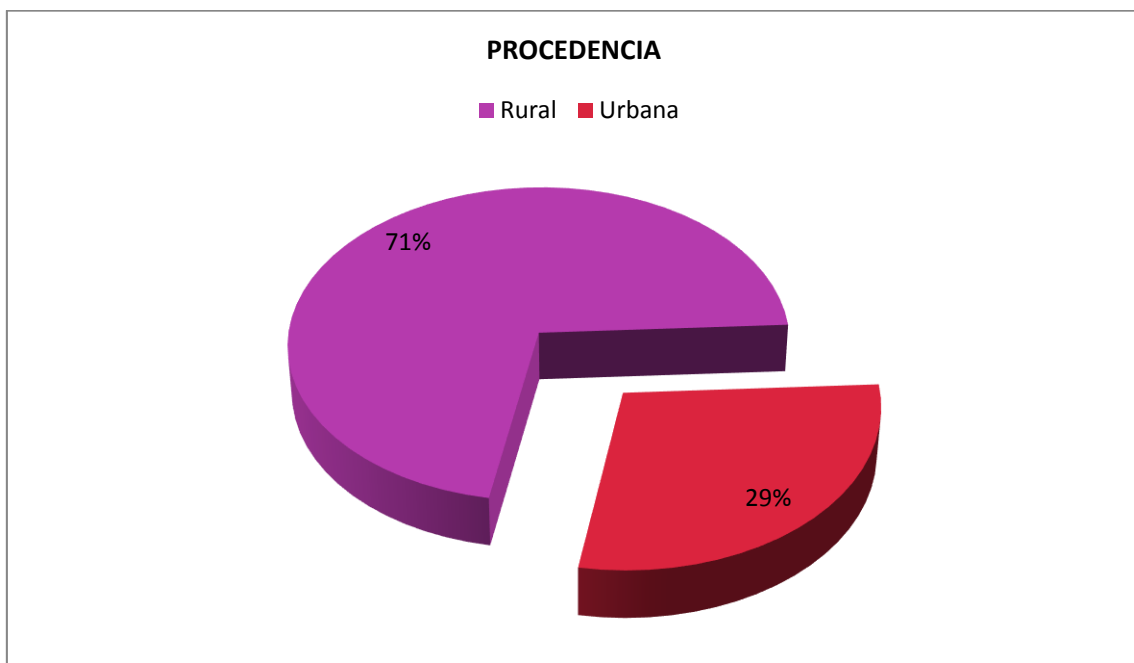


Ilustración 7. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes fallecidos por infección grave en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

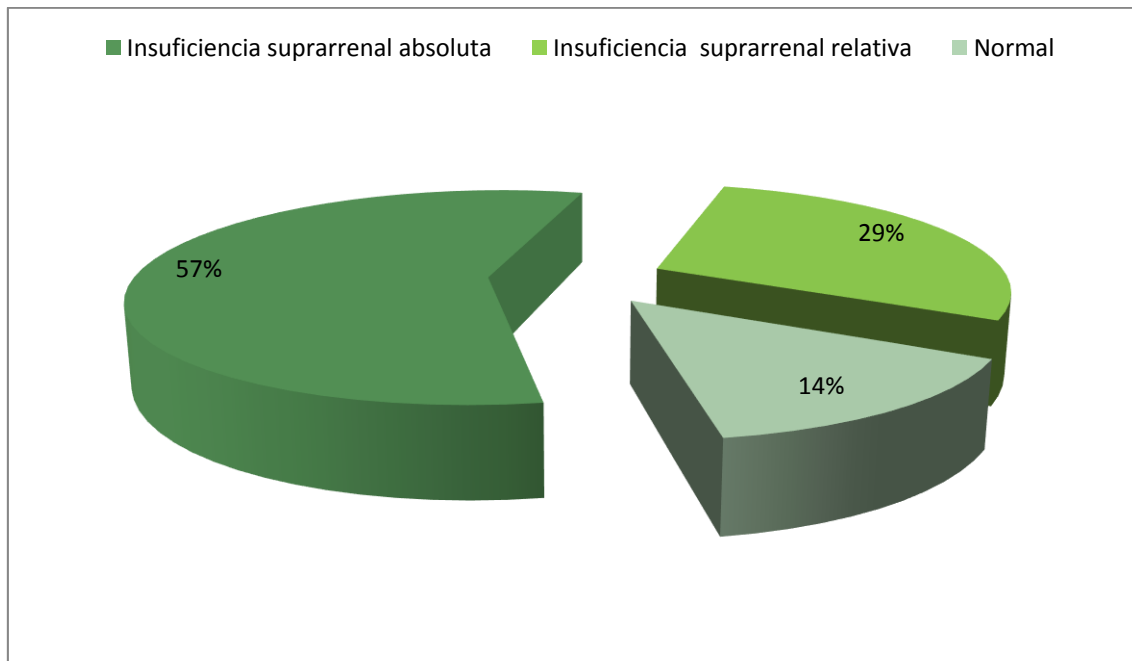
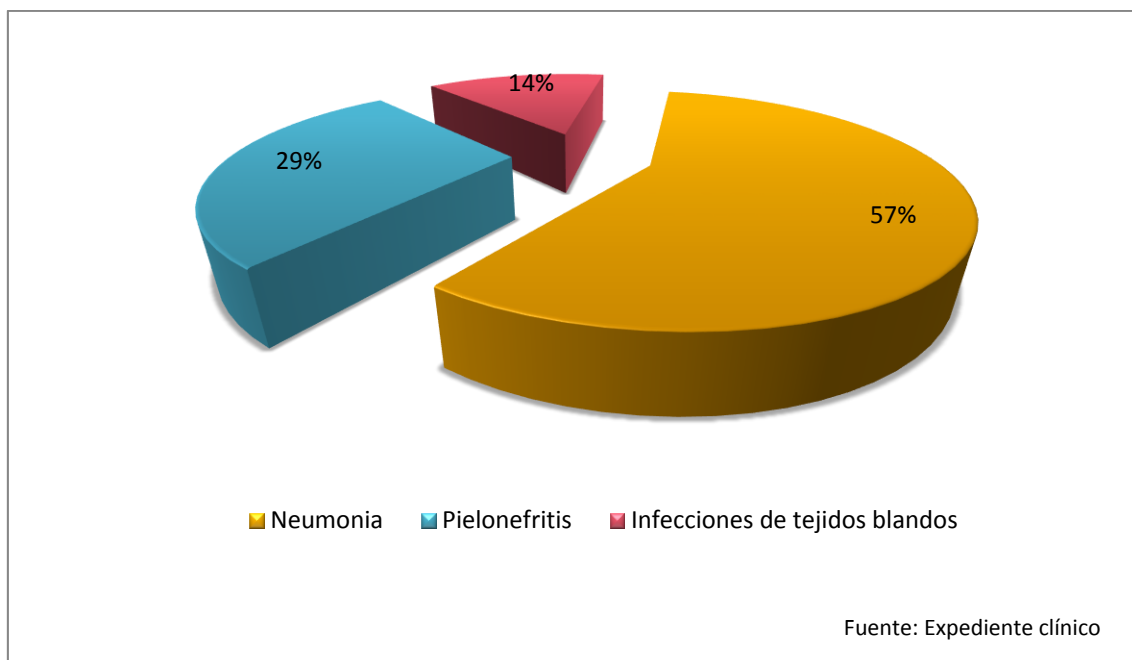


Ilustración 8. Distribución según las infecciones en los pacientes que fallecieron por infección grave en el departamento de medicina interna en el Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.



FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Instrumento de recolección de la información sobre insuficiencia suprarrenal en pacientes ingresados con infección grave al servicio de Medicina Interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

I. Datos básicos:

Ficha N°. _____ Fecha: ____/____/____

Nombre: _____ No.Expediente: _____

Edad: _____ años Sexo: Femenino ☐ Masculino ☐ Procedencia: Rural: ☐ Urbano: ☐

Escolaridad: Analfabeta: ☐ Primaria: ☐ Secundaria: ☐ Universitaria: ☐

II. Enfermedades crónicas:

Hipertensión arterial ☐ Hepatopatía crónica ☐

Cardiopatía ☐ Diabetes mellitus tipo 2 ☐

Insuficiencia renal crónica ☐ Obesidad ☐

Otras: _____

Datos específicos:

III. Parámetros SOFA:

1. Nivel de P_{O_2}/F_{IO_2} :

☐ >400 ☐ ≤400 ☐ ≤300 ☐ ≤200 ☐ ≤100

2. Plaques:

☐ >150 ☐ ≤150 ☐ ≤100 ☐ ≤50 ☐ ≤20

3. Bilirrubina mg/dl:

☐ <1.2 ☐ ≤1.2-1.9 ☐ ≤2.0-5.9 ☐ 6.0-11.9 ☐ ≥12

4. Creatinina mg/dl:

☐ <1.2 ☐ ≤1.2-1.9 ☐ ≤2.0-3.4 ☐ 3.5-4.9 ☐ ≥5.0

5. Escala de Glasgow:

☐ 15pts ☐ ≤13-14pts ☐ ≤10-12pts ☐ 6-9pts ☐ <6pts

6. Estado cardiovascular:

No hipotensión ☐

TAM ≤70 mm/hg ☐

Dopa ≤5 o dobutamina a cualquier dosis ☐

Dopa > 5 o adrenalina ≤0.1 o noradrenalina ☐

Dopa ≥15 o adrenalina ≥0.1 o noradrenalina ☐

Puntaje total del SOFA: _____

IV. Nivel de cortisol sérico: _____ mcg/dl

V. Causa de defunción: _____

Información de consentimiento informado

Estudio: Insuficiencia suprarrenal en pacientes ingresados con infección grave al servicio de Medicina Interna del Hospital Alemán Nicaragüense Octubre 2014 a Enero 2015.

Estimado paciente:

Usted está siendo invitado a participar en un estudio para determinar la correspondencia entre los niveles del cortisol sérico y la evolución de los pacientes con infección grave. Por favor le pido que lea con mucho cuidado la hoja de información. Haga cualquier pregunta si no le entiende a algo o si desea más información.

Objetivo del estudio:

Determinar la correspondencia entre los niveles del cortisol sérico y la evolución de los pacientes con sepsis grave y shock séptico en el departamento de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo comprendido de Octubre 2014 a Enero 2015.

Participación:

Su participación es completamente voluntaria, si una vez recibida la información sobre el estudio no desea participar, no tiene que darnos justificación. Si decide ser parte del estudio debe de firmar su consentimiento voluntario.

Confidencialidad de los resultados:

Todos los datos e información serán estrictamente confidenciales respetando su privacidad. Los datos serán guardados en una computadora y papel sólo para la evaluación de los mismos. Estos estarán a cargo del investigador y del tutor del estudio y se archivarán por el tiempo que sea necesario para el estudio, no tendrá acceso nadie ajeno al estudio. Con su firma nos autoriza de manera voluntaria el uso de sus datos y además declara que fue informado (a) de la naturaleza del estudio y de los objetivos de éste.

Potenciales riesgos:

Ninguno

Participante No. _____

Nombre del paciente:

_____ Fecha: __/__/__ Firma:

Nombre de la persona que llena el
consentimiento:

_____ Fecha: __/__/__ Firma:

Investigador:

_____ Fecha: __/__/__ Firma: